

551, 670

(12) NACH DEM VERTRAG ÜBER DIE INTERNATIONALE ZUSAMMENARBEIT AUF DEM GEBIET DES
PATENTWESENS (PCT) VERÖFFENTLICHTE INTERNATIONALE ANMELDUNG

(19) Weltorganisation für geistiges Eigentum
Internationales Büro



(43) Internationales Veröffentlichungsdatum
14. Oktober 2004 (14.10.2004)

PCT

(10) Internationale Veröffentlichungsnummer
WO 2004/087695 A1

(51) Internationale Patentklassifikation⁷: **C07D 413/12,**
207/16, C07C 275/26

74, 64546 Mörfelden-Walldorf (DE). **GLEITZ, Johannes**
[DE/DE]; Liebigstrasse 26, 64293 Darmstadt (DE).

(21) Internationales Aktenzeichen: PCT/EP2004/002405

(74) Gemeinsamer Vertreter: **MERCK PATENT GMBH;**
Frankfurter Strasse 250, 64293 Darmstadt (DE).

(22) Internationales Anmeldedatum:
9. März 2004 (09.03.2004)

(81) Bestimmungsstaaten (soweit nicht anders angegeben, für
jede verfügbare nationale Schutzrechtsart): AE, AG, AL,
AM, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BR, BW, BY, BZ, CA, CH,
CN, CO, CR, CU, CZ, DE, DK, DM, DZ, EC, EE, EG, ES,
FI, GB, GD, GE, GH, GM, HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KE,
KG, KP, KR, KZ, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LV, MA, MD,
MG, MK, MN, MW, MX, MZ, NA, NI, NO, NZ, OM, PG,
PH, PL, PT, RO, RU, SC, SD, SE, SG, SK, SL, SY, TJ, TM,
TN, TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VC, VN, YU, ZA, ZM,
ZW.

(25) Einreichungssprache: Deutsch

(84) Bestimmungsstaaten (soweit nicht anders angegeben, für
jede verfügbare regionale Schutzrechtsart): ARIPO (BW,
GH, GM, KE, LS, MW, MZ, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZM,
ZW), eurasisches (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ,
TM), europäisches (AT, BE, BG, CH, CY, CZ, DE, DK,
EE, ES, FI, FR, GB, GR, HU, IE, IT, LU, MC, NL, PL, PT,
RO, SE, SI, SK, TR), OAPI (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA,
GN, GQ, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG).

(26) Veröffentlichungssprache: Deutsch

Veröffentlicht:

— mit internationalem Recherchenbericht

(30) Angaben zur Priorität:

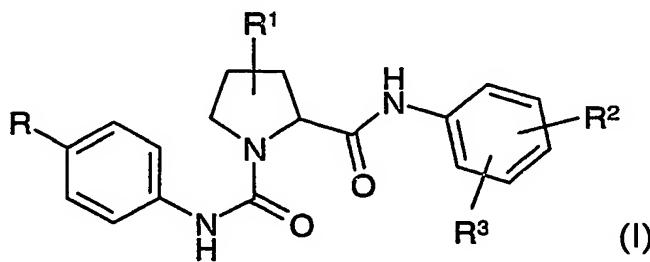
103 15 377.2	3. April 2003 (03.04.2003)	DE
103 27 428.6	18. Juni 2003 (18.06.2003)	DE
103 29 295.0	30. Juni 2003 (30.06.2003)	DE
103 29 457.0	1. Juli 2003 (01.07.2003)	DE
103 34 174.9	26. Juli 2003 (26.07.2003)	DE

(71) Anmelder (für alle Bestimmungsstaaten mit Ausnahme von
US): **MERCK PATENT GMBH** [DE/DE]; Frankfurter
Strasse 250, 64293 Darmstadt (DE).

Zur Erklärung der Zweibuchstaben-Codes und der anderen Abkürzungen wird auf die Erklärungen ("Guidance Notes on Codes and Abbreviations") am Anfang jeder regulären Ausgabe der PCT-Gazette verwiesen.

(54) Title: METHOD FOR THE PRODUCTION OF PYRROLIDINE-1,2-DICARBOXYLIC ACID-1-(PHENYL(-AMIDE))-2-(PHENYL(-AMIDE)) DERIVATIVES AND 1-(PHENYLCARBAMOYL)-PYRROLIDINE-2-CARBOXYLIC ACID DERIVATIVES AS INTERMEDIATE PRODUCTS

(54) Bezeichnung: VERFAHREN ZUR HERSTELLUNG VON PYRROLIDIN-1,2-DICARBONSÄURE-1-(PHENYL(-AMID))-2-(PHENYL(-AMID)) DERIVATEN UND 1-(PHENYLCARBAMOYL)-PYRROLIDIN-2-CARBONSÄURE DERivate ALS ZWISCHENPRODUKTE



(57) Abstract: The invention relates to a method for the production of compounds of formula (I), wherein R, R¹, R² and R³ have the meaning cited in claim 1, in addition to compounds of formula (IV) wherein R and R¹ have the meaning cited in claim 1, and are intermediate products for the production of compounds of formula (I).

(57) Zusammenfassung: Verfahren zur Herstellung von Verbindungen der Formel (I) worin R, R¹, R² und R³ die in Patentanspruch 1 angegebene Bedeutung haben, sowie Verbindungen der Formel (IV) worin R und R¹ die in Patentanspruch 1 angegebene Bedeutung haben, sind Zwischenprodukte zur Herstellung der Verbindungen der Formel (I).

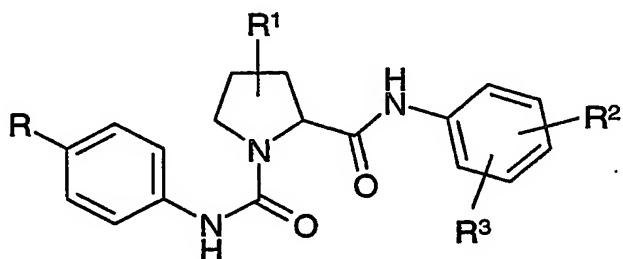
WO 2004/087695 A1

VERFAHREN ZUR HERSTELLUNG VON PYRROLIDIN-1,2-DICARBONSÄURE-1-(PHENYL(-AMID))-2-(PHENYL(-AMID))DERIVATEN UND 1-(PHENYLCARBAMOYL)-PYRROLIDIN-2-CARBONSÄURE DERIVATE ALS ZWISCHENPRODUKTE

Gegenstand der Erfindung ist ein Verfahren zur Herstellung von Verbindungen der Formel I

5

10



I

worin

R Hal oder C≡CH,

15 R¹ H, =O, Hal, A, OH, OA, A-COO-, A-CONH-, A-CONA-, N₃, NH₂, NO₂, CN, COOH, COOA, CONHA, CONH₂, CON(A)₂, O-Allyl, O-Propargyl, O-Benzyl, =N-OH oder =N-OA,R² H, Hal oder A,20 R³ 2-Oxo-piperidin-1-yl, 2-Oxo-pyrrolidin-1-yl, 2-Oxo-1*H*-pyridin-1-yl, 3-Oxo-morpholin-4-yl, 4-Oxo-1*H*-pyridin-1-yl, 2-Oxo-1*H*-Pyrazin-1-yl, 2-Oxo-imidazolidin-1-yl, 2-Imino-piperidin-1-yl, 2-Imino-pyrrolidin-1-yl, 3-Imino-morpholin-4-yl, 2-Imino-imidazolidin-1-yl, 2-Imino-1*H*-Pyrazin-1-yl, 2,6-Dioxo-piperidin-1-yl, 2-Oxo-piperazin-1-yl, 2,6-Dioxo-piperazin-1-yl, 2,5-Dioxo-pyrrolidin-1-yl, 2-Oxo-1,3-oxazolidin-3-yl, 3-Oxo-2*H*-pyridazin-2-yl, 2-Caprolactam-1-yl (= 2-Oxo-azepan-1-yl), 2-Aza-bicyclo[2.2.2]-octan-3-on-2-yl, 5,6-Dihydro-1*H*-pyrimidin-2-oxo-1-yl, 2-Oxo-[1,3]oxazinan-3-yl oder 4*H*-[1,4]Oxazin-4-yl,

25 wobei die Reste auch ein- oder zweimal durch A oder OA substituiert sein können,

30 A unverzweigtes, verzweigtes oder cylisches Alkyl mit 1-10 C-Atomen, worin auch 1-7 H-Atome durch F ersetzt sein können,

35 Hal F, Cl, Br oder I,

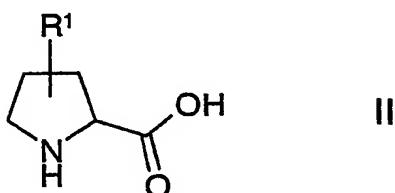
bedeuten,

sowie ihrer pharmazeutisch verwendbaren Derivate, Solvate und Stereo-isomeren, einschließlich deren Mischungen in allen Verhältnissen, dadurch gekennzeichnet, daß man

5

a) eine Verbindung der Formel II

10



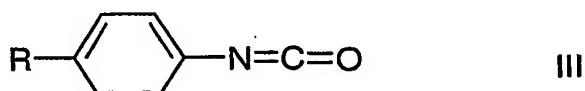
worin

R¹ die oben angegebenen Bedeutungen hat,

15

mit einer Verbindung der Formel III

20



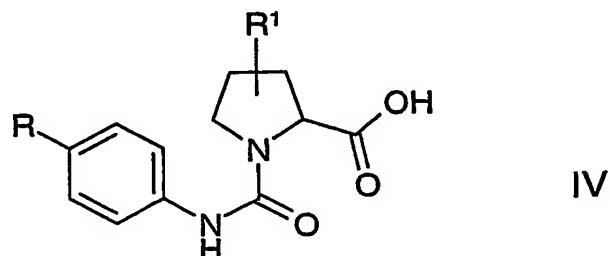
worin

R die oben angegebenen Bedeutungen hat,

25

zu einer Verbindung der Formel IV

30



worin

35

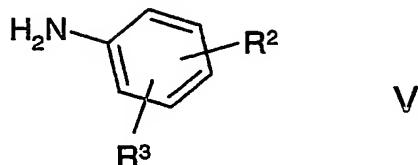
R und R¹ die oben angegebenen Bedeutungen haben,

umsetzt,

b) dann eine Verbindung der Formel IV mit einer Verbindung der
Formel V

5

10



worin R² und R³ die oben angegebenen Bedeutungen haben,

zu einer Verbindung der Formel I umsetzt, und

15

c) diese gegebenenfalls in ihre pharmazeutisch verwendbaren Derivate und/oder Solvate überführt,
indem man eine Base oder Säure der Formel I in eines ihrer Salze um-
wandelt.

Der Erfindung lag die Aufgabe zugrunde, neue verbesserte Verfahren zur Herstellung von Faktor Xa-Inhibitoren aufzufinden.

25

Im Vergleich zu bekannten Verfahren aus dem Stand der Technik ist das erfindungsgemäße Verfahren kürzer und effizienter.

30

Faktor Xa Inhibitoren können zur Bekämpfung und Verhütung von thromboembolischen Erkrankungen wie Thrombose, myocardialem Infarkt, Arteriosklerose, Entzündungen, Apoplexie, Angina pectoris, Restenose nach Angioplastie und Claudicatio intermittens eingesetzt werden.

35

Faktor Xa ist eine der Proteasen, die in den komplexen Vorgang der Blutgerinnung involviert ist. Faktor Xa katalysiert die Umwandlung von Prothrombin in Thrombin. Thrombin spaltet Fibrinogen in Fibrinmonomere, die nach Quervernetzung elementar zur Thrombusbildung beitragen. Eine Ak-

tivierung von Thrombin kann zum Auftreten von thromboembolischen Erkrankungen führen. Eine Hemmung von Thrombin kann jedoch die in die Thrombusbildung involvierte Fibrinbildung inhibieren.

Die Messung der Inhibierung von Thrombin kann z.B. nach der Methode von G. F. Cousins et al. in *Circulation* 1996, 94, 1705-1712 erfolgen.

Eine Inhibierung des Faktors Xa kann somit verhindern, daß Thrombin gebildet wird.

Die Inhibierung des Faktors Xa und die Messung der antikoagulierenden und antithrombotischen Aktivität kann nach üblichen in vitro- oder in vivo-Methoden ermittelt werden. Ein geeignetes Verfahren wird z.B. von J. Hauptmann et al. in *Thrombosis and Haemostasis* 1990, 63, 220-223 beschrieben.

Die Messung der Inhibierung von Faktor Xa kann z.B. nach der Methode von T. Hara et al. in *Thromb. Haemostas.* 1994, 71, 314-319 erfolgen.

Der Gerinnungsfaktor VIIa initiiert nach Bindung an Tissue Faktor den extrinsischen Teil der Gerinnungskaskade und trägt zur Aktivierung des Faktors X zu Faktor Xa bei. Eine Inhibierung von Faktor VIIa verhindert somit die Entstehung des Faktors Xa und damit eine nachfolgende Thrombinbildung.

Die Inhibierung des Faktors VIIa und die Messung der antikoagulierenden und antithrombotischen Aktivität kann nach üblichen in vitro- oder in vivo-Methoden ermittelt werden. Ein übliches Verfahren zur Messung der Inhibition von Faktor VIIa wird z.B. von H. F. Ronning et al. in *Thrombosis Research* 1996, 84, 73-81 beschrieben.

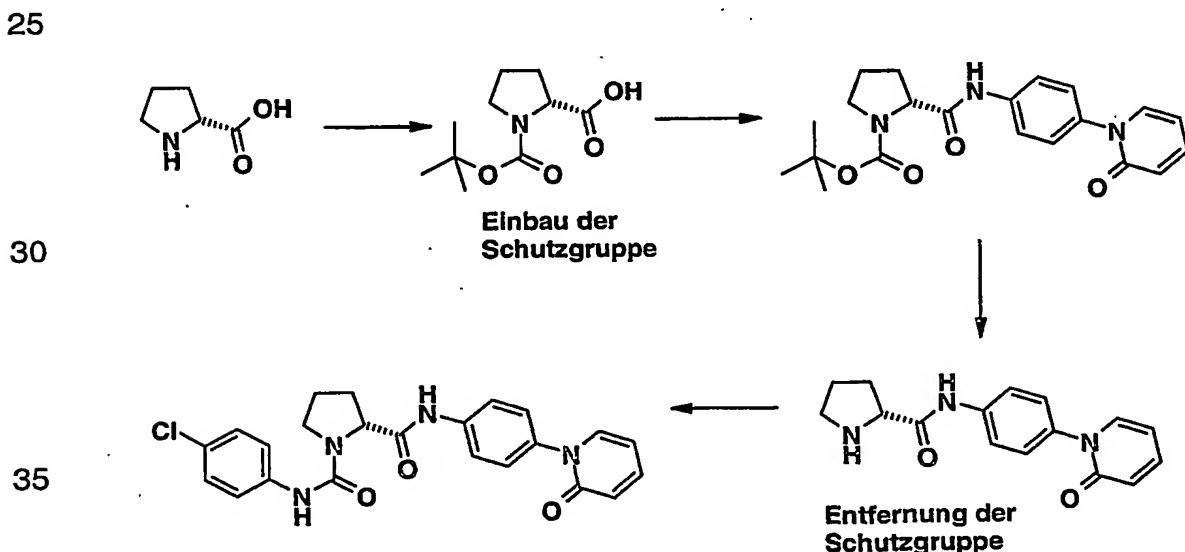
Der Gerinnungsfaktor IXa wird in der intrinsischen Gerinnungskaskade generiert und ist ebenfalls an der Aktivierung von Faktor X zu Faktor Xa be-

teiligt. Eine Inhibierung von Faktor IXa kann daher auf andere Weise verhindern, daß Faktor Xa gebildet wird.

Die Inhibierung von Faktor IXa und die Messung der antikoagulierenden und antithrombotischen Aktivität kann nach üblichen in vitro- oder in vivo-
5 Methoden ermittelt werden. Ein geeignetes Verfahren wird z.B. von J. Chang et al. in *Journal of Biological Chemistry* 1998, 273, 12089-12094 beschrieben.

10 Ein Zusammenhang zwischen dem Tissuefaktor TF / Faktor VIIa und der Entwicklung verschiedener Krebsarten wurde von T.Taniguchi und N.R.Lemoine in *Biomed. Health Res.* (2000), 41 (Molecular Pathogenesis of Pancreatic Cancer), 57-59, aufgezeigt. Die im nachfolgenden aufgeführten Publikationen beschreiben eine antitumorale Wirkung von TF-VII und
15 Faktor Xa Inhibitoren bei verschiedenen Tumorarten:
K.M. Donnelly et al. in *Thromb. Haemost.* 1998; 79: 1041-1047;
E.G. Fischer et al. in *J. Clin. Invest.* 104: 1213-1221 (1999);
B.M. Mueller et al. in *J. Clin. Invest.* 101: 1372-1378 (1998);
20 M.E. Bromberg et al. in *Thromb. Haemost.* 1999; 82: 88-92

In WO 03/045912 wird ein um 2 Stufen längerer Weg beschrieben, der über ein N-geschütztes Pyrrolidinderivat, z.B. BOC-Pro, führt:

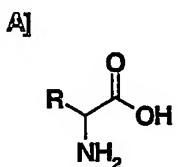


In *Helv. Chim. Acta* 1998, 81, 1254-1263 wird die Umsetzung von primären Aminen mit 4-Chlorphenylisocyanat beschrieben (Weg A]).

Wie in Weg B] aufgezeigt, reagieren dort auch die reaktiven Seitenketten-
5 gruppen, wie OH, NH oder SH zu Bisadditionsprodukten ab.

5

10

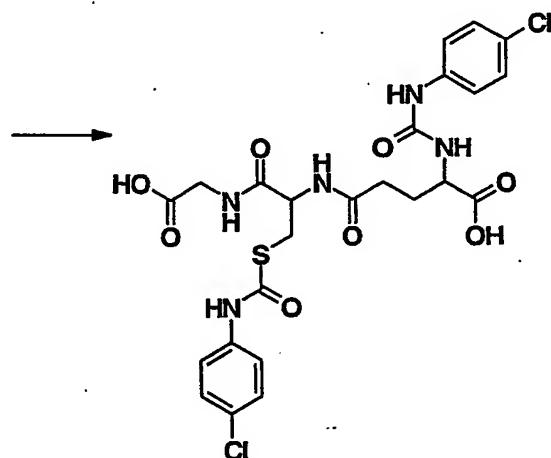
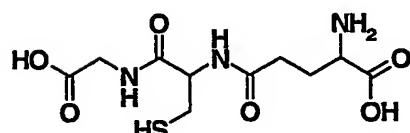


15

20

25

B]



30

35

Unter pharmazeutisch verwendbaren Derivaten versteht man z.B. die Salze der Verbindungen als auch sogenannte Prodrug-Verbindungen. Vor- und nachstehend bedeutet A Alkyl, ist unverzweigt (linear) oder verzweigt, und hat 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9 oder 10 C-Atome. A bedeutet vorzugsweise Methyl, weiterhin Ethyl, Propyl, Isopropyl, Butyl, Isobutyl, sek.-Butyl oder tert.-Butyl, ferner auch Pentyl, 1-, 2- oder 3-Methylbutyl, 1,1-, 1,2- oder 2,2-Dimethylpropyl, 1-Ethylpropyl, Hexyl, 1-, 2-, 3- oder 4-Methylpentyl, 1,1-, 1,2-, 1,3-, 2,2-, 2,3- oder 3,3-Dimethylbutyl, 1- oder 2-Ethylbutyl, 1-Ethyl-1-methyl-

propyl, 1-Ethyl-2-methylpropyl, 1,1,2- oder 1,2,2-Trimethylpropyl, weiter bevorzugt z.B. Trifluormethyl.

A bedeutet ganz besonders bevorzugt Alkyl mit 1, 2, 3, 4, 5 oder 6 C-Atomen, vorzugsweise Methyl, Ethyl, Propyl, Isopropyl, Butyl, Isobutyl,

5 sek.-Butyl, tert.-Butyl, Pentyl, Hexyl oder Trifluormethyl.

Hal bedeutet vorzugsweise F, Cl oder Br, aber auch I.

10 Gegenstand der Erfindung ist vorzugsweise ein Verfahren nach Anspruch 1, zur Herstellung von Verbindungen der Formel I, worin R = F oder Cl bedeutet.

15 Bevorzugt ist weiterhin ein Verfahren nach Anspruch 1 oder 2, zur Herstellung von Verbindungen der Formel I, worin
R¹ = H, =O, OH, OA, A-COO-, N₃, NH₂, O-Allyl oder
O-Propargyl bedeutet.

20 Besonders bevorzugt ist ein Verfahren nach Anspruch 1 oder 2, zur Herstellung von Verbindungen der Formel I, worin R¹ = H oder OH bedeutet.

Weiter bevorzugt ist ein Verfahren nach Anspruch 1-4, zur Herstellung von Verbindungen der Formel I, worin

25 R³ = 2-Oxo-piperidin-1-yl, 2-Oxo-pyrrolidin-1-yl, 2-Oxo-1H-pyridin-1-yl, 3-Oxo-morpholin-4-yl, 4-Oxo-1H-pyridin-1-yl, 2-Oxo-1H-Pyrazin-1-yl, 2-Oxo-imidazolidin-1-yl, 2-Oxo-piperazin-1-yl oder 3-Oxo-2H-pyridazin-2-yl bedeutet.

30 Weiter bevorzugt ist ein Verfahren nach Anspruch 1-5, zur Herstellung von Verbindungen der Formel I, worin
A unverzweigtes oder verzweigtes Alkyl mit 1-6 C-Atomen, worin auch 1-3 H-Atome durch F ersetzt sein können, bedeutet.

Weiter ist bevorzugt ein Verfahren nach einem oder mehreren der Ansprüche 1-6, zur Herstellung von Verbindungen der Formel I, worin

R Hal oder C≡CH,

R¹ H, OH oder OA,

R² H, Hal oder A,

R³ 2-Oxo-piperidin-1-yl, 2-Oxo-pyrrolidin-1-yl, 2-Oxo-1*H*-pyridin-1-yl,
3-Oxo-morpholin-4-yl, 4-Oxo-1*H*-pyridin-1-yl, 2-Oxo-1*H*-Pyrazin-1-
yl, 2-Oxo-imidazolidin-1-yl,

10 2-Oxo-piperazin-1-yl oder 3-Oxo-2*H*-pyridazin-2-yl,

A unverzweigtes, verzweigtes oder cylisches Alkyl mit 1-10 C-
Atomen, worin auch 1-7 H-Atome durch F ersetzt sein können,

Hal F, Cl, Br oder I,

15 bedeuten,

sowie ihrer pharmazeutisch verwendbaren Derivate, Solvate und
Stereoisomeren, einschließlich deren Mischungen in allen
Verhältnissen.

20 Weiter ist bevorzugt ein Verfahren nach einem oder mehreren der Ansprüche 1-7, zur Herstellung von Verbindungen der Formel I, worin

R F oder Cl,

R¹ H, =O, OH, OA, A-COO-, N₃, NH₂, O-Allyl oder
O-Propargyl,

R² H, F oder A,

R³ 2-Oxo-piperidin-1-yl, 2-Oxo-pyrrolidin-1-yl, 2-Oxo-1*H*-pyridin-1-
yl, 3-Oxo-morpholin-4-yl, 4-Oxo-1*H*-pyridin-1-yl, 2-Oxo-1*H*-
Pyrazin-1-yl, 2-Oxo-imidazolidin-1-yl,

30 2-Oxo-piperazin-1-yl oder 3-Oxo-2*H*-pyridazin-2-yl,

A unverzweigtes oder verzweigtes Alkyl mit 1-6 C-Atomen, worin
auch 1-3 H-Atome durch F ersetzt sein können,

bedeuten,

sowie ihrer pharmazeutisch verwendbaren Derivate, Solvate und Stereoisomeren, einschließlich deren Mischungen in allen Verhältnissen.

5 Besonders bevorzugt ist ein Verfahren nach einem oder mehreren der Ansprüche 1-8, zur Herstellung von Verbindungen der Formel I, worin

R F oder Cl,

R¹ H oder OH,

10 R² H, F oder A,

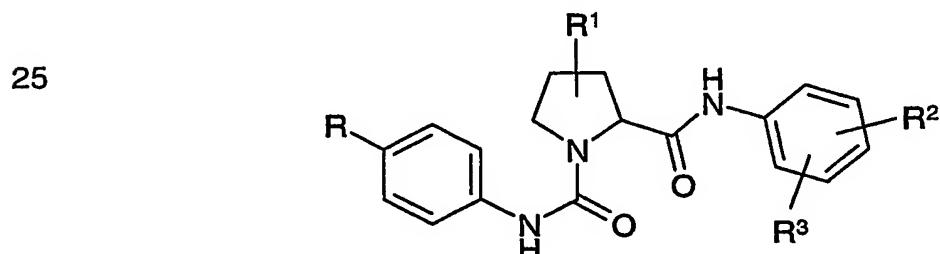
R³ 3-Oxo-morpholin-4-yl,

A unverzweigtes oder verzweigtes Alkyl mit 1-6 C-Atomen, worin auch 1-3 H-Atome durch F ersetzt sein können,

15 bedeuten,

sowie ihrer pharmazeutisch verwendbaren Derivate, Solvate und Stereoisomeren, einschließlich deren Mischungen in allen Verhältnissen.

20 Ganz besonders bevorzugt ist ein Verfahren nach einem oder mehreren der Ansprüche 1-15, zur Herstellung von Verbindungen der Formel Ia



30

worin

R F oder Cl,

R¹ H oder OH,

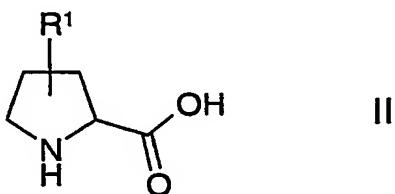
35 R² H, F oder A,

R³ 3-Oxo-morpholin-4-yl,

- 10 -

A unverzweigtes oder verzweigtes Alkyl mit 1-6 C-Atomen, worin
auch 1-3 H-Atome durch F ersetzt sein können,
bedeuten,
sowie ihrer pharmazeutisch verwendbaren Derivate, Solvate und Stereo-
5 isomeren, einschließlich deren Mischungen in allen Verhältnissen, dadurch
gekennzeichnet, daß man
a) eine Verbindung der Formel II

10



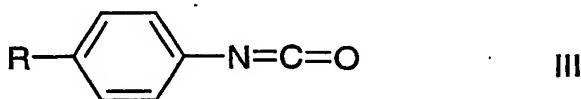
15

worin

R¹ H oder OH bedeutet,

mit einer Verbindung der Formel III

20



worin

25

R F oder Cl bedeutet,

in wässriger Alkali- oder Erdalkalimetall-carbonat- oder -bicarbonat-
Lösung, bei einer Temperatur zwischen 60° und 110° C,

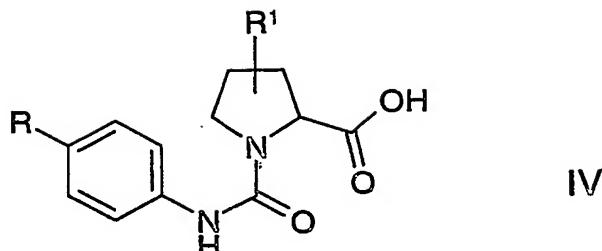
30

zu einer Verbindung der Formel IV

35

- 11 -

5



worin

R F oder Cl,

R¹ H oder OH

10

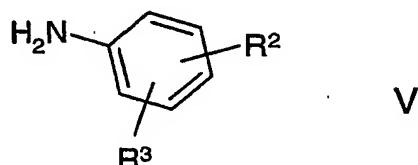
bedeuten,

umsetzt,

15

b) dann eine Verbindung der Formel IV mit einer Verbindung der Formel V

20



worin

R² H, F oder A,

R³ 3-Oxo-morpholin-4-yl,

25

A unverzweigtes oder verzweigtes Alkyl mit 1-6 C-Atomen, worin auch 1-3 H-Atome durch F ersetzt sein können;

bedeuten,

30

in Gegenwart eines Hilfsreagenzes unter Bildung eines gemischten Anhydrids, bei einer Temperatur zwischen 10° und 70° C,

zu einer Verbindung der Formel Ia umsetzt, und

35

c) diese gegebenenfalls in ihre pharmazeutisch verwendbaren Derivate und/oder Solvate überführt, indem man eine Base oder Säure der Formel Ia in eines ihrer Salze umwandelt.

5

Die Verbindungen der Formel I bzw. Ia können vorzugsweise erhalten werden, indem man in einem ersten Schritt a) Verbindungen der Formel II mit Verbindungen der Formel III umsetzt.

10 Die Umsetzung erfolgt in der Regel in einem inerten Lösungsmittel, in Gegenwart eines säurebindenden Mittels vorzugsweise eines Alkali- oder Erdalkalimetall-hydroxids, -carbonats oder -bicarbonats oder eines anderen Salzes einer schwachen Säure der Alkali- oder Erdalkalimetalle, vorzugsweise des Kaliums, Natriums, Calciums oder Cäsiums, wie z.B. 15 NaOH, Natriumcarbonat, Kaliumcarbonat, Cäsiumcarbonat oder NaHCO₃. Besonders bevorzugt ist NaHCO₃.

Auch der Zusatz einer organischen Base wie Triethylamin, Dimethylanilin, Pyridin oder Chinolin kann günstig sein. Die Reaktionszeit liegt je nach den 20 angewendeten Bedingungen zwischen einigen Minuten und 14 Tagen, vorzugsweise zwischen einer und zehn Stunden, die Reaktionstemperatur zwischen etwa 0° und 150°, normalerweise zwischen 20° und 130°, vorzugsweise zwischen 60° und 110°, ganz besonders bevorzugt zwischen 25 70° und 90° C.

Als inerte Lösungsmittel eignen sich z.B. Wasser; Kohlenwasserstoffe wie Hexan, Petrolether, Benzol, Toluol oder Xylool; chlorierte Kohlenwasserstoffe wie Trichlorethylen, 1,2-Dichlorethan, Tetrachlorkohlenstoff, Chloroform oder Dichlormethan; Alkohole wie Methanol, Ethanol, Isopropanol, n-Propanol, n-Butanol oder tert.-Butanol; Ether wie Diethylether, Diisopropylether, Tetrahydrofuran (THF) oder Dioxan; Glycolether wie Ethylenglykol-monomethyl- oder -monoethylether (Methylglykol oder Ethylglykol), Ethylenglykoldimethylether (Diglyme); Ketone wie Aceton, Isobutylmethylketon (IBMK) oder Butanon; Amide wie Acetamid, Dimethylacetamid oder Di-

methylformamid (DMF); Nitrile wie Acetonitril; Sulfoxide wie Dimethylsulfoxid (DMSO); Schwefelkohlenstoff; Carbonsäuren wie Ameisensäure oder Essigsäure; Nitroverbindungen wie Nitromethan oder Nitrobenzol; Ester wie Ethylacetat oder Gemische der genannten Lösungsmittel.

5 Besonders bevorzugt ist Wasser.

In einem zweiten Schritt werden Verbindungen der Formel IV mit Verbindungen der Formel V umgesetzt.

10 Vorzugsweise erfolgt die Umsetzung in Gegenwart eines Hilfsreagenzes, das mit der OH-Gruppe der Carbonsäure ein intermediäres Derivat bildet, wie z.B. ein gemischtes Anhydrid, einen aktivierten Ester, ein Imidazolid oder Umsetzung zu einer Alkylsulfonyloxy-Gruppe mit 1-6 C-Atomen (bevorzugt Methylsulfonyloxy oder Trifluormethylsulfonyloxy) oder Arylsulfonyloxy mit 6-10 C-Atomen (bevorzugt Phenyl- oder p-Tolylsulfonyloxy).
15 Derartige Reste zur Aktivierung der Carboxygruppe in typischen Acylierungsreaktionen sind in der Literatur (z.B. in den Standardwerken wie Houben-Weyl, Methoden der organischen Chemie, Georg-Thieme-Verlag, Stuttgart;) beschrieben.
20

Die Kupplung kann mit unterschiedlichen Kondensationsreagenzien wie Carbodiimiden, Carbodiimidazol, solchen des Uronium-Typs wie TBTU, sowie Säurehalogenid- oder Aktivester-Methoden durchgeführt werden.
25 Aktivierte Ester werden zweckmäßig in situ gebildet, z. B. durch Zusatz von HOEt oder N-Hydroxysuccinimid.

30 Bevorzugt ist die Bildung eines gemischten Anhydrids.

Besonders bevorzugt ist hier die Verwendung von Ethyl-2-ethoxy-1,2-dihydrochinolin-1-carboxylat (EEDQ).

35 Die Umsetzung erfolgt in der Regel in einem inerten Lösungsmittel.

Die Reaktionszeit liegt je nach den angewendeten Bedingungen zwischen einigen Minuten und 14 Tagen, vorzugsweise zwischen einer und zwanzig Stunden, die Reaktionstemperatur zwischen etwa 0° und 150°, normalerweise zwischen 0° und 90°, vorzugsweise zwischen 10° und 70°, besonders bevorzugt zwischen 15° und 30° C.

Als inerte Lösungsmittel eignen sich z.B. Kohlenwasserstoffe wie Hexan, Petrolether, Benzol, Toluol oder Xylo; chlorierte Kohlenwasserstoffe wie Trichlorethylen, 1,2-Dichlorethan, Tetrachlorkohlenstoff, Chloroform oder Dichlormethan; Alkohole wie Methanol, Ethanol, Isopropanol, n-Propanol, n-Butanol oder tert.-Butanol; Ether wie Diethylether, Diisopropylether, Tetrahydrofuran (THF) oder Dioxan; Glykolether wie Ethylenglykolmono-methyl- oder -monoethylether (Methylglykol oder Ethylglykol), Ethylenglykoldimethylether (Diglyme); Ketone wie Aceton oder Butanon; Amide wie Acetamid, Dimethylacetamid oder Dimethylformamid (DMF); Nitrile wie Acetonitril; Sulfoxide wie Dimethylsulfoxid (DMSO); Schwefelkohlenstoff; Carbonsäuren wie Ameisensäure oder Essigsäure; Nitroverbindungen wie Nitromethan oder Nitrobenzol; Ester wie Ethylacetat oder Gemische der genannten Lösungsmittel, besonders bevorzugt ist Tetrahydrofuran.

Eine Base der Formel I, Ia bzw. der Formel IV kann mit einer Säure in das zugehörige Säureadditionssalz übergeführt werden, beispielsweise durch Umsetzung äquivalenter Mengen der Base und der Säure in einem inerten Lösungsmittel wie Ethanol und anschließendes Eindampfen. Für diese Umsetzung kommen insbesondere Säuren in Frage, die physiologisch unbedenkliche Salze liefern. So können anorganische Säuren verwendet werden, z.B. Schwefelsäure, Salpetersäure, Halogenwasserstoffsäuren wie Chlorwasserstoffsäure oder Bromwasserstoffsäure, Phosphorsäuren wie Orthophosphorsäure, Sulfaminsäure, ferner organische Säuren, insbesondere aliphatische, alicyclische, araliphatische, aromatische oder heterocyclische ein- oder mehrbasige Carbon-, Sulfon- oder Schwefelsäuren, z.B. Ameisensäure, Essigsäure, Propionsäure, Pivalinsäure, Diethylessig-

säure, Malonsäure, Bernsteinsäure, Pimelinsäure, Fumarsäure, Maleinsäure, Milchsäure, Weinsäure, Äpfelsäure, Citronensäure, Gluconsäure, Ascorbinsäure, Nicotinsäure, Isonicotinsäure, Methan- oder Ethansulfonsäure, Ehandisulfonsäure, 2-Hydroxyethansulfonsäure, Benzolsulfonsäure, p-Toluolsulfonsäure, Naphthalin-mono- und -disulfonsäuren, Laurylschwefelsäure. Salze mit physiologisch nicht unbedenklichen Säuren, z.B. Pikrate, können zur Isolierung und /oder Aufreinigung der Verbindungen der Formel I verwendet werden.

10

Andererseits können Verbindungen der Formel I, Ia bzw. IV mit Basen (z.B. Natrium- oder Kaliumhydroxid oder -carbonat) in die entsprechenden Metall-, insbesondere Alkalimetall- oder Erdalkalimetall-, oder in die entsprechenden Ammoniumsalze umgewandelt werden.

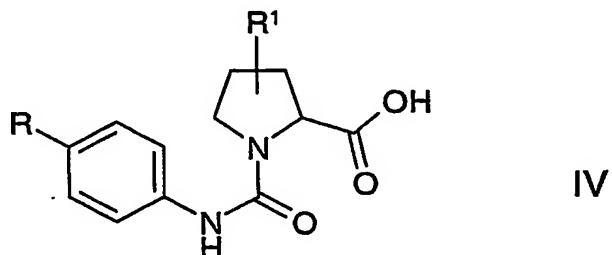
15

Auch physiologisch unbedenkliche organische Basen, wie z.B. Ethanolamin können verwendet werden.

20

Die Erfindung betrifft weiterhin Verbindungen der Formel IV

25



worin

R Hal oder $\text{C}\equiv\text{CH}$,

30 R¹ H, =O, Hal, A, OH, OA, A-COO-, A-CONH-, A-CONA-, N₃, NH₂, NO₂, CN, COOH, COOA, CONH₂, CONHA, CON(A)₂, O-Allyl, O-Propargyl, O-Benzyl, =N-OH oder =N-OA,

A unverzweigtes, verzweigtes oder cylisches Alkyl mit 1-10 C-Atomen, worin auch 1-7 H-Atome durch F ersetzt sein können,

35 Hal F, Cl, Br oder I,

bedeuten,

sowie ihre pharmazeutisch verwendbaren Derivate, Solvate und Stereoisomere, einschließlich deren Mischungen in allen Verhältnissen.

5 Gegenstand der Erfindung sind auch die optisch aktiven Formen (Stereoisomeren), die Enantiomeren, die Racemate, die Diastereomeren sowie die Hydrate und Solvate der erfindungsgemäßen Verbindungen. Unter Solvate der Verbindungen werden Anlagerungen von inerten Lösungsmittelmolekülen an die Verbindungen verstanden, die sich aufgrund ihrer gegenseitigen Anziehungskraft ausbilden. Solvate sind z.B. Mono- oder Dihydrate oder Alkoholate.

15 Unter pharmazeutisch verwendbaren Derivaten versteht man z.B. die Salze der erfindungsgemäßen Verbindungen als auch sogenannte Prodrug-Verbindungen.

Unter Prodrug-Derivaten versteht man mit z. B. Alkyl- oder Acylgruppen, Zuckern oder Oligopeptiden abgewandelte Verbindungen der Formel I, die im Organismus rasch zu den wirksamen erfindungsgemäßen Verbindungen gespalten werden.

Hierzu gehören auch bioabbaubare Polymerderivate der erfindungsgemäßen Verbindungen, wie dies z. B. in Int. J. Pharm. 115, 61-67 (1995) beschrieben ist.

Gegenstand der Erfindung sind auch Mischungen der erfindungsgemäßen Verbindungen der Formel IV, z.B. Gemische zweier Diastereomerer z.B. im Verhältnis 1:1, 1:2, 1:3, 1:4, 1:5, 1:10, 1:100 oder 1:1000. Besonders bevorzugt handelt es sich dabei um Mischungen stereoisomerer Verbindungen.

35 Insbesondere können die Verbindungen der Formel IV in Verfahren zur Herstellung von Verbindungen der Formel I verwendet werden.

Andere Ethinylderivate sind als Faktor Xa-Inhibitoren in der WO 02/079145 beschrieben.

Andere aromatische Amide sind in der WO 99/00121 und in der WO 00/39118 beschrieben. Aromatische Amidinderivate mit antithrombotischer

5 Wirkung sind z.B. aus der EP 0 540 051 B1 bekannt. Cyclische Guanidine zur Behandlung thromboembolischer Erkrankungen sind z.B. in der WO 97/08165 beschrieben. Aromatische Heterocyclen mit Faktor Xa inhibitorischer Aktivität sind z.B. aus der WO 96/10022 bekannt. Substituierte N-
10 [(Aminoiminomethyl)phenylalkyl]-azaheterocyclamide als Faktor Xa Inhibitoren sind in WO 96/40679 beschrieben.

Für alle Reste, die mehrfach auftreten, gilt, daß deren Bedeutungen unabhängig voneinander sind.

15

A bedeutet Alkyl, ist unverzweigt (linear) oder verzweigt, und hat 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9 oder 10 C-Atome. A bedeutet vorzugsweise Methyl, weiterhin Ethyl, Propyl, Isopropyl, Butyl, Isobutyl, sek.-Butyl oder tert.-Butyl, ferner auch Pentyl, 1-, 2- oder 3-Methylbutyl, 1,1-, 1,2- oder 2,2-Dimethylpropyl,
20 1-Ethylpropyl, Hexyl, 1-, 2-, 3- oder 4-Methylpentyl, 1,1-, 1,2-, 1,3-, 2,2-, 2,3- oder 3,3-Dimethylbutyl, 1- oder 2-Ethylbutyl, 1-Ethyl-1-methylpropyl, 1-Ethyl-2-methylpropyl, 1,1,2- oder 1,2,2-Trimethylpropyl, weiter bevorzugt z.B. Trifluormethyl.

25

A bedeutet ganz besonders bevorzugt Alkyl mit 1, 2, 3, 4, 5 oder 6 C-Atomen, vorzugsweise Methyl, Ethyl, Propyl, Isopropyl, Butyl, Isobutyl, sek.-Butyl, tert.-Butyl, Pentyl, Hexyl oder Trifluormethyl.

30

Hal bedeutet vorzugsweise F, Cl oder Br, aber auch I.

R bedeutet vorzugsweise F oder Cl,

R¹ bedeutet vorzugsweise H, =O, OH, OA, A-COO-, N₃, NH₂, O-Allyl oder O-Propargyl, besonders bevorzugt H oder OH.

35

Besonders bevorzugt sind Verbindungen der Formel IV ausgewählt aus der Gruppe

(2R,4R)-1-(4-Chlor-phenylcarbampyl)-4-hydroxy-pyrrolidin-2-carbonsäure,
(2R)-1-(4-Chlor-phenylcarbamoyl)-pyrrolidin-2-carbonsäure,

5

Erfnungsgemäße Verbindungen der Formel IV können aufgrund ihrer Molekülstruktur chiral sein und können dementsprechend in verschiedenen enantiomeren Formen auftreten. Sie können daher in racemischer 10 oder in optisch aktiver Form vorliegen.

Da sich die pharmazeutische Wirksamkeit der Racemate bzw. der Stereoisomeren der Endprodukte, die aus den Zwischenverbindungen resultieren, unterscheiden kann, kann es wünschenswert sein, die Enantiomere 15 der erfundungsgemäßen Verbindungen zu verwenden. In diesen Fällen kann das Endprodukt oder aber bereits die Zwischenprodukte in enantiomere Verbindungen, durch dem Fachmann bekannte chemische oder physikalische Maßnahmen, aufgetrennt oder bereits als solche bei der 20 Synthese eingesetzt werden.

Im Falle racemischer Amine werden aus dem Gemisch durch Umsetzung mit einem optisch aktiven Trennmittel Diastereomere gebildet. Als Trennmittel eignen sich z.B. optisch aktive Säuren, wie die R- und S-Formen von 25 Weinsäure, Diacetylweinsäure, Dibenzoylweinsäure, Mandelsäure, Äpfelsäure, Milchsäure, geeignet N-geschützte Aminosäuren (z.B. N-Benzoylprolin oder N-Benzolsulfonylprolin) oder die verschiedenen optisch aktiven Camphersulfonsäuren. Vorteilhaft ist auch eine chromatographische 30 Enantiomerentrennung mit Hilfe eines optisch aktiven Trennmittels (z.B. Dinitrobenzoylphenylglycin, Cellulosetriacetat oder andere Derivate von Kohlenhydraten oder auf Kieselgel fixierte chiral derivatisierte Methacrylatpolymere). Als Laufmittel eignen sich hierfür wäßrige oder alkoholische 35 Lösungsmittelgemische wie z.B. Hexan/Isopropanol/ Acetonitril z.B. im Verhältnis 82:15:3.

5

10

Vor- und nachstehend sind alle Temperaturen in °C angegeben. In den nachfolgenden Beispielen bedeutet "übliche Aufarbeitung": Man gibt, falls erforderlich, Wasser hinzu, stellt, falls erforderlich, je nach Konstitution des Endprodukts auf pH-Werte zwischen 2 und 10 ein, extrahiert mit Ethylacetat oder Dichlormethan, trennt ab, trocknet die organische Phase über Natriumsulfat, dampft ein und reinigt durch Chromatographie an Kieselgel und /oder durch Kristallisation. Rf-Werte an Kieselgel; Laufmittel: Ethylacetat/Methanol 9:1.

Massenspektrometrie (MS): EI (Elektronenstoß-Ionisation) M^+ ; ESI (Electrospray Ionization) $(M+H)^+$; FAB (Fast Atom Bombardment) $(M+H)^+$

15

Beispiel 1

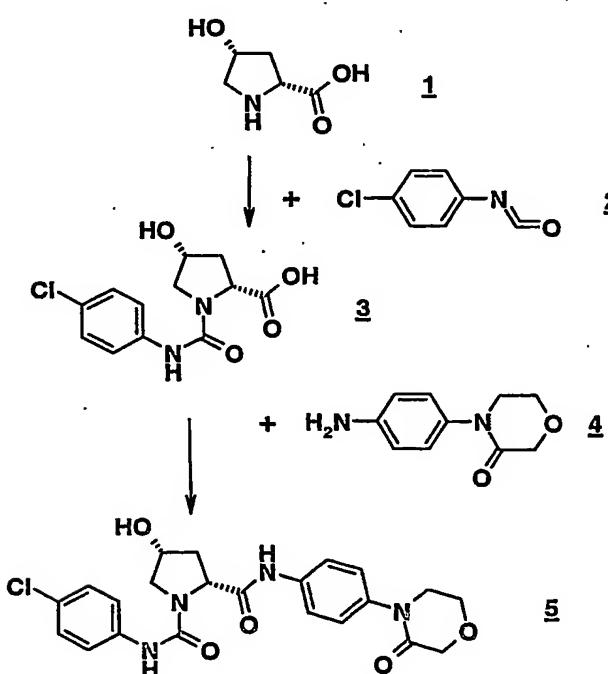
20

Die Herstellung von (2R,4R)-4-Hydroxy-pyrrolidin-1,2-dicarbonsäure-1-[(4-chlor-phenyl)-amid]-2-[[4-(3-oxo-morpholin-4-yl)-phenyl]-amid} erfolgt analog nachstehendem Schema

25

30

35



5 1.1 13,1 g (0,1 mol) Cis-Hydroxy-D-Prolin werden in 800 mL NaHCO₃-Lösung (c = 0,5 mol/L) gelöst, anschließend 30,7 g (0,2 mol) 4-Chlorphenylisocyanat hinzugefügt und 5 h bei 80°C gerührt. Das Reaktionsgemisch wird auf RT abgekühlt, vom ausgefallenen symmetrischen Harnstoff 1,3-Bis(4-chlorphenyl)urethan abgesaugt, mit Wasser gewaschen und die wässrige Phase auf pH = 1 mit ca. 40 mL konz. HCl eingestellt. Das ausgefallene Produkt wird abgetrennt, die wässrige Phase mit EE nachextrahiert und beide organischen Teile getrocknet. Der Rückstand wird nun aus MTB-Ether umkristallisiert. So erhält man 23,3 g (81,8 %) (2R,4R)-1-(4-Chlor-phenylcarbampyl)-4-hydroxy-pyrrolidin-2-carbonsäure 3; F. 132-134°; MS (FAB): m/z = 285 (M+H⁺).

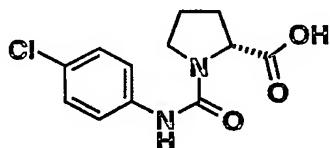
15 ¹H NMR (DMSO-d₆) δ 12.00 (sbr, 1H), 8.39 (s, 1H), 7.54 (d, J = 8.9 Hz, 2H), 7.26 (d, J = 8.9 Hz, 2H), 4.41-4.24 (m, 2H), 3.66 (dd, J = 5.7 and 5.8 Hz, 1H), 3.33 (dd, J = 4.0 and 4.1 Hz, 1H), 2.40-2.25 (m, 1H), 1.96-1.81 (m, 1H).
20 Drehwert: [α]²⁰_D = + 43.7°; MeOH, c = 0.0198 g/2mL

C,H,N: Theorie C 50.63, H 4.60, N 9.84 Gefunden C 51.1 H 4.6 N 9.0

25 1.2 14,24 g (0,05 mol) 3, 9,61 g (0,05 mol) Aminophenylmorpholinon 4 und 12,37 g (0,05 mol) Ethyl-2-ethoxy-1,2-dihydrochinolin-1-carboxylat werden bei RT in 400 mL Tetrahydrofuran gelöst und 20 h gerührt, wobei sich eine Suspension bildet. Der Niederschlag wird abgesaugt, drei mal mit THF nachgewaschen und im Vakuum zur Trockne gebracht. Dabei erhält man 15,9 g (69%) (2R,4R)-4-Hydroxy-pyrrolidin-1,2-dicarbonsäure-1-[(4-chlor-phenyl)-amid]-2-{{[4-(3-oxo-morpholin-4-yl)-phenyl]-amid} 5; F. 208-210°; MS (FAB): m/z = 459 (M+H⁺).

35 Analog Beispiel 1.1 erhält man

(2R)-1-(4-Chlor-phenylcarbamoyl)-pyrrolidin-2-carbonsäure, F. 173-175°,



MS (FAB): m/z = 269 (M+H⁺);

10 ¹H NMR (DMSO-d₆) δ 12.37 (sbr, 1H), 8.37 (s, 1H), 7.53 (d, J = 8.9 Hz, 2H), 7.26 (d, J = 8.9 Hz, 2H), 4.32 (dd, J = 3.5 Hz, 1H), 3.60-3.41 (m, 2H), 2.27-2.07 (m, 1H), 2.00-1.81 (m, 3H).

15 Drehwert: [α]²⁰_D = + 60.9°; MeOH, c = 0.0189 g/2mL

C,H,N: Theorie C 53.64, H 4.88, N 10.43 Gefunden C 53.6 H 5.1 N 10.4

20 **Beispiel 2**

Analog Beispiel 1 erhält man die nachstehenden Verbindungen

25 (2R)-Pyrrolidin-1,2-dicarbonsäure-1-[(4-chlor-phenyl)-amid]-2-{[4-(3-oxo-morpholin-4-yl)-phenyl]-amid},

(2R)-Pyrrolidin-1,2-dicarbonsäure-1-[(4-chlor-phenyl)-amid]-2-{[3-methyl-4-(3-oxo-morpholin-4-yl)-phenyl]-amid},

30 (2R,4R)-4-Hydroxy-pyrrolidin-1,2-dicarbonsäure-1-[(4-chlor-phenyl)-amid]-2-{[3-methyl-4-(3-oxo-morpholin-4-yl)-phenyl]-amid},

(2S,4R)-4-Hydroxy-pyrrolidin-1,2-dicarbonsäure-1-[(4-chlor-phenyl)-amid]-2-{[4-(3-oxo-morpholin-4-yl)-phenyl]-amid},

35 (2R)-Pyrrolidin-1,2-dicarbonsäure-1-[(4-chlor-phenyl)-amid]-2-{[2-fluor-4-(3-oxo-morpholin-4-yl)-phenyl]-amid},

(2R,4S)-4-Hydroxy-pyrrolidin-1,2-dicarbonsäure-1-[(4-chlor-phenyl)-amid]-2-{[4-(3-oxo-morpholin-4-yl)-phenyl]-amid},
(2R)-Pyrrolidin-1,2-dicarbonsäure-1-[(4-chlor-phenyl)-amid]-2-{[3-fluor-4-(3-oxo-morpholin-4-yl)-phenyl]-amid},
5 (2R)-Pyrrolidin-1,2-dicarbonsäure-1-[(4-chlor-phenyl)-amid]-2-{[3-trifluormethyl-4-(3-oxo-morpholin-4-yl)-phenyl]-amid},
(2R,4R)-4-Hydroxy-pyrrolidin-1,2-dicarbonsäure-1-[(4-chlor-phenyl)-amid]-2-{[2-fluor-4-(3-oxo-morpholin-4-yl)-phenyl]-amid},
10 (2R,4S)-4-Azido-pyrrolidin-1,2-dicarbonsäure-1-[(4-chlor-phenyl)-amid]-2-{[4-(3-oxo-morpholin-4-yl)-phenyl]-amid},
(2R,4S)-4-Amino-pyrrolidin-1,2-dicarbonsäure-1-[(4-chlor-phenyl)-amid]-2-{[4-(3-oxo-morpholin-4-yl)-phenyl]-amid},
15 (2R,4R)-4-Methoxy-pyrrolidin-1,2-dicarbonsäure-1-[(4-chlor-phenyl)-amid]-2-{[4-(3-oxo-morpholin-4-yl)-phenyl]-amid},
(2R,4R)-4-Acetoxy-pyrrolidin-1,2-dicarbonsäure-1-[(4-chlor-phenyl)-amid]-2-{[4-(3-oxo-morpholin-4-yl)-phenyl]-amid},
20 (2R)-4-Oxo-pyrrolidin-1,2-dicarbonsäure-1-[(4-chlor-phenyl)-amid]-2-{[4-(3-oxo-morpholin-4-yl)-phenyl]-amid},
(2S)-Pyrrolidin-1,2-dicarbonsäure-1-[(4-chlor-phenyl)-amid]-2-{[3-methyl-4-(3-oxo-morpholin-4-yl)-phenyl]-amid},
25 (2R,4R)-4-Hydroxy-pyrrolidin-1,2-dicarbonsäure-1-[(4-chlor-phenyl)-amid]-2-{[3-fluor-4-(3-oxo-morpholin-4-yl)-phenyl]-amid},
(2S,4S)-4-Hydroxy-pyrrolidin-1,2-dicarbonsäure-1-[(4-chlor-phenyl)-amid]-2-{[4-(3-oxo-morpholin-4-yl)-phenyl]-amid},
30 (2R,4R)-4-Allyloxy-pyrrolidin-1,2-dicarbonsäure-1-[(4-chlor-phenyl)-amid]-2-{[4-(3-oxo-morpholin-4-yl)-phenyl]-amid},
(2R,4R)-4-(Prop-2-in-yloxy)-pyrrolidin-1,2-dicarbonsäure-1-[(4-chlor-phenyl)-amid]-2-{[4-(3-oxo-morpholin-4-yl)-phenyl]-amid}.

Beispiel 3

Die Umsetzung von L-Hydroxyprolin mit 4-Chlorphenylisocyanat kann analog Beispiel 1.1 vorzugsweise auch mit einem Äquivalent Chlorphenyliso-

5

cyanat vorzugsweise in Isobutylmethylketon (IBMK) durchgeführt werden.

9,4 g (71,685 mmol) L-Hydroxy-prolin werden bei -2 bis 0°C in 71,68 mL NaOH-Lösung ($c = 1$ mol/L) gelöst, anschließend eine Lösung von 11,008

10

g (71,685 mmol) 4-Chlorphenylisocyanat in 70 ml IBMK hinzugefügt und 1 h bei -1°C gerührt.

Nach üblicher Aufarbeitung erhält man 18,52 g (2S,4R)-1-(4-Chlorphenylcarbamoyl)-4-hydroxy-pyrrolidin-2-carbonsäure;

15

Ausbeute: 91 %.

20

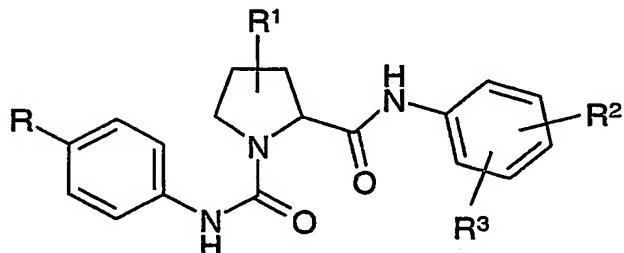
25

30

35

Patentansprüche**1. Verfahren zur Herstellung von Verbindungen der Formel I**

5



10

worin

R Hal oder C≡CH,

15

R¹ H, =O, Hal, A, OH, OA, A-COO-, A-CONH-, A-CONA-, N₃, NH₂, NO₂, CN, COOH, COOA, CONH₂, CONHA, CON(A)₂, O-Allyl, O-Propargyl, O-Benzyl, =N-OH oder =N-OA,

R² H, Hal oder A,

20

R³ 2-Oxo-piperidin-1-yl, 2-Oxo-pyrrolidin-1-yl, 2-Oxo-1*H*-pyridin-1-yl, 3-Oxo-morpholin-4-yl, 4-Oxo-1*H*-pyridin-1-yl, 2-Oxo-1*H*-Pyrazin-1-yl, 2-Oxo-imidazolidin-1-yl, 2-Imino-piperidin-1-yl, 2-Imino-pyrrolidin-1-yl, 3-Imino-morpholin-4-yl, 2-Imino-imidazolidin-1-yl, 2-Imino-1*H*-Pyrazin-1-yl, 2,6-Dioxo-piperidin-1-yl, 2-Oxo-piperazin-1-yl, 2,6-Dioxo-piperazin-1-yl, 2,5-Dioxo-pyrrolidin-1-yl, 2-Oxo-1,3-oxazolidin-3-yl, 3-Oxo-2*H*-pyridazin-2-yl, 2-Caprolactam-1-yl (= 2-Oxo-azepan-1-yl), 2-Aza-bicyclo[2.2.2]-octan-3-on-2-yl, 5,6-Dihydro-1*H*-pyrimidin-2-oxo-1-yl, 2-Oxo-

25

30

35

wobei die Reste auch ein- oder zweimal durch A oder OA substituiert sein können,

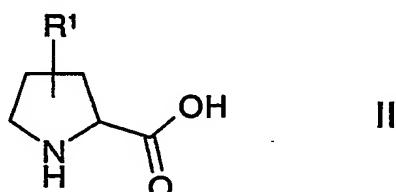
A unverzweigtes, verzweigtes oder cylisches Alkyl mit 1-10 C-Atomen, worin auch 1-7 H-Atome durch F ersetzt sein können,

5 Hal F, Cl, Br oder I,

bedeuten,

sowie ihrer pharmazeutisch verwendbaren Derivate, Solvate und Stereoisomeren, einschließlich deren Mischungen in allen Verhältnissen, dadurch gekennzeichnet, daß man

10 a) eine Verbindung der Formel II

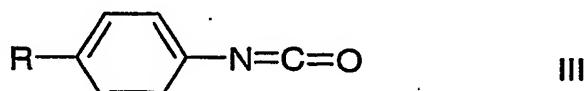


worin

R¹ die oben angegebenen Bedeutungen hat,

20

mit einer Verbindung der Formel III



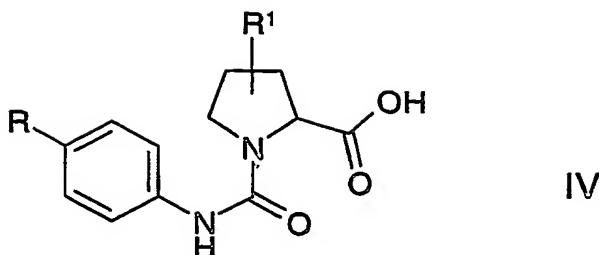
worin

R die oben angegebenen Bedeutungen hat,

30

zu einer Verbindung der Formel IV

35



worin

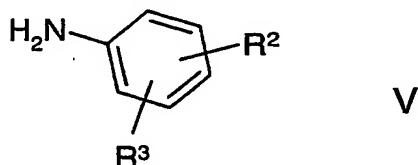
R und R¹ die oben angegebenen Bedeutungen haben,

10

umsetzt,

b) dann eine Verbindung der Formel IV mit einer Verbindung der Formel V

15



20

worin R² und R³ die oben angegebenen Bedeutungen haben,

zu einer Verbindung der Formel I umsetzt, und

25

c) diese gegebenenfalls in ihre pharmazeutisch verwendbaren Derivate und/oder Solvate überführt,
indem man eine Base oder Säure der Formel I in eines ihrer Salze umwandelt.

30

2. Verfahren nach Anspruch 1, zur Herstellung von Verbindungen der Formel I, worin

35

R F oder Cl bedeutet,

sowie ihrer pharmazeutisch verwendbaren Derivate, Solvate und Stereoisomeren, einschließlich deren Mischungen in allen Verhältnissen.

5

3. Verfahren nach Anspruch 1 oder 2, zur Herstellung von Verbindungen der Formel I, worin

R¹ H, =O, OH, OA, A-COO-, N₃, NH₂, O-Allyl oder
10 O-Propargyl bedeutet,

sowie ihrer pharmazeutisch verwendbaren Derivate, Solvate und Stereoisomeren, einschließlich deren Mischungen in allen Verhältnissen.

15

4. Verfahren nach Anspruch 1, 2 oder 3, zur Herstellung von Verbindungen der Formel I, worin

R¹ H oder OH bedeutet,

sowie ihrer pharmazeutisch verwendbaren Derivate, Solvate und
20 Stereoisomeren, einschließlich deren Mischungen in allen Verhältnissen.

25

5. Verfahren nach einem oder mehreren der Ansprüche 1-4, zur Herstellung von Verbindungen der Formel I, worin

R³ 2-Oxo-piperidin-1-yl, 2-Oxo-pyrrolidin-1-yl, 2-Oxo-1*H*-pyridin-1-yl, 3-Oxo-morpholin-4-yl, 4-Oxo-1*H*-pyridin-1-yl,
2-Oxo-1*H*-Pyrazin-1-yl, 2-Oxo-imidazolidin-1-yl,
30 2-Oxo-piperazin-1-yl oder 3-Oxo-2*H*-pyridazin-2-yl,

bedeutet,

sowie ihrer pharmazeutisch verwendbaren Derivate, Solvate und Stereoisomeren, einschließlich deren Mischungen in allen Verhältnissen.

35

6. Verfahren nach einem oder mehreren der Ansprüche 1-5, zur Herstellung von Verbindungen der Formel I, worin

A unverzweigtes oder verzweigtes Alkyl mit 1-6 C-Atomen, worin auch 1-3 H-Atome durch F ersetzt sein können,

5 bedeutet,

sowie ihrer pharmazeutisch verwendbaren Derivate, Solvate und Stereoisomeren, einschließlich deren Mischungen in allen Verhältnissen.

10

7. Verfahren nach einem oder mehreren der Ansprüche 1-6, zur Herstellung von Verbindungen der Formel I, worin

R Hal oder $\text{C}\equiv\text{CH}$,

15 R^1 H, OH oder OA,

R^2 H, Hal oder A,

20 R^3 2-Oxo-piperidin-1-yl, 2-Oxo-pyrrolidin-1-yl, 2-Oxo-1*H*-pyridin-1-yl, 3-Oxo-morpholin-4-yl, 4-Oxo-1*H*-pyridin-1-yl, 2-Oxo-1*H*-Pyrazin-1-yl, 2-Oxo-imidazolidin-1-yl,

25 R^3 2-Oxo-piperazin-1-yl oder 3-Oxo-2*H*-pyridazin-2-yl,

A unverzweigtes, verzweigtes oder cylisches Alkyl mit 1-10 C-Atomen, worin auch 1-7 H-Atome durch F ersetzt sein können,

30 Hal F, Cl, Br oder I, bedeuten,

sowie ihrer pharmazeutisch verwendbaren Derivate, Solvate und Stereoisomeren, einschließlich deren Mischungen in allen Verhältnissen.

35

8. Verfahren nach einem oder mehreren der Ansprüche 1-7, zur Herstellung von Verbindungen der Formel I, worin

R F oder Cl,

R¹ H, =O, OH, OA, A-COO-, N₃, NH₂, O-Allyl oder
O-Propargyl,
R² H, F oder A,
R³ 5 2-Oxo-piperidin-1-yl, 2-Oxo-pyrrolidin-1-yl, 2-Oxo-1*H*-pyridin-1-yl, 3-Oxo-morpholin-4-yl, 4-Oxo-1*H*-pyridin-1-yl, 2-Oxo-1*H*-Pyrazin-1-yl, 2-Oxo-imidazolidin-1-yl, 2-Oxo-piperazin-1-yl oder 3-Oxo-2*H*-pyridazin-2-yl,
A 10 unverzweigtes oder verzweigtes Alkyl mit 1-6 C-Atomen, worin auch 1-3 H-Atome durch F ersetzt sein können,
bedeuten,
sowie ihrer pharmazeutisch verwendbaren Derivate, Solvate und
Stereoisomeren, einschließlich deren Mischungen in allen
15 Verhältnissen.

9. Verfahren nach einem oder mehreren der Ansprüche 1-8, zur Herstellung von Verbindungen der Formel I, worin

R 20 F oder Cl,
R¹ H oder OH,
R² H, F oder A,
R³ 25 3-Oxo-morpholin-4-yl,
A unverzweigtes oder verzweigtes Alkyl mit 1-6 C-Atomen, worin auch 1-3 H-Atome durch F ersetzt sein können,
bedeuten,
sowie ihrer pharmazeutisch verwendbaren Derivate, Solvate und
Stereoisomeren, einschließlich deren Mischungen in allen
30 Verhältnissen.

10. Verfahren nach einem oder mehreren der Ansprüche 1-9, wobei die Umsetzung der Stufe a) in einem inerten Lösungsmittel oder -gemisch, in Gegenwart eines Alkali- oder Erdalkalimetallhydroxids, -carbonats oder -bicarbonats erfolgt.

11. Verfahren nach einem oder mehreren der Ansprüche 1-10,
wobei die Umsetzung der Stufe a) in wässriger NaHCO₃-Lösung erfolgt.

5

12. Verfahren nach einem oder mehreren der Ansprüche 1-11,
wobei die Umsetzung der Stufe a) bei einer Temperatur zwischen 60°
und 110° C erfolgt.

10

13. Verfahren nach einem oder mehreren der Ansprüche 1-12,
wobei in Stufe b) die Umsetzung in Gegenwart von Ethyl-2-ethoxy-
1,2-dihydrochinolin-1-carboxylat (EEDQ) erfolgt.

15

14. Verfahren nach einem oder mehreren der Ansprüche 1-13,
wobei die Umsetzung der Stufe b) bei einer Temperatur zwischen 10°
und 70° C erfolgt.

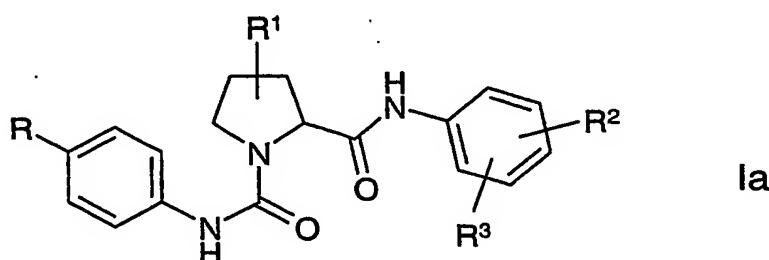
20

15. Verfahren nach einem oder mehreren der Ansprüche 1-14,
wobei die Umsetzung der Stufe b) in Tetrahydrofuran erfolgt.

25

16. Verfahren nach einem oder mehreren der Ansprüche 1-15, zur Her-
stellung von Verbindungen der Formel Ia

30

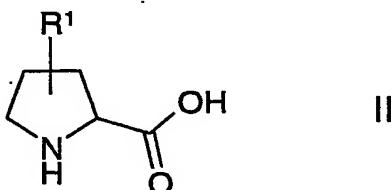


35

worin

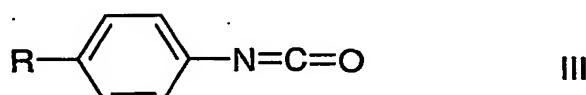
R F oder Cl,

R¹ H oder OH,
 R² H, F oder A,
 R³ 3-Oxo-morpholin-4-yl,
 A unverzweigtes oder verzweigtes Alkyl mit 1-6 C-Atomen,
 5 worin auch 1-3 H-Atome durch F ersetzt sein können,
 bedeuten,
 sowie ihrer pharmazeutisch verwendbaren Derivate, Solvate und Ste-
 reoisomeren, einschließlich deren Mischungen in allen Verhältnissen,
 10 dadurch gekennzeichnet, daß man
 a) eine Verbindung der Formel II



worin
 20 R¹ H oder OH bedeutet,

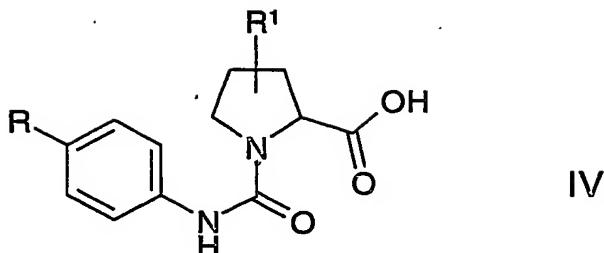
mit einer Verbindung der Formel III



worin
 R F oder Cl bedeutet,

30 in wässriger Alkali- oder Erdalkalimetall-carbonat- oder -bicarbonat-
 Lösung, bei einer Temperatur zwischen 60° und 110° C,

zu einer Verbindung der Formel IV



worin

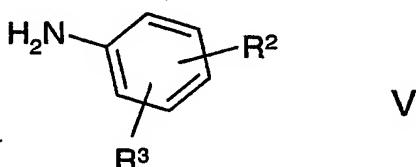
R F oder Cl,

10 R¹ H oder OH

bedeuten,

umsetzt,

15 b) dann eine Verbindung der Formel IV mit einer Verbindung der Formel V



worin

25 R² H, F oder A,

R³ 3-Oxo-morpholin-4-yl,

A unverzweigtes oder verzweigtes Alkyl mit 1-6 C-Atomen,
worin auch 1-3 H-Atome durch F ersetzt sein können,

30 bedeuten,

in Gegenwart eines Hilfsreagenzes unter Bildung eines gemischten Anhydrids, bei einer Temperatur zwischen 10° und 70° C,

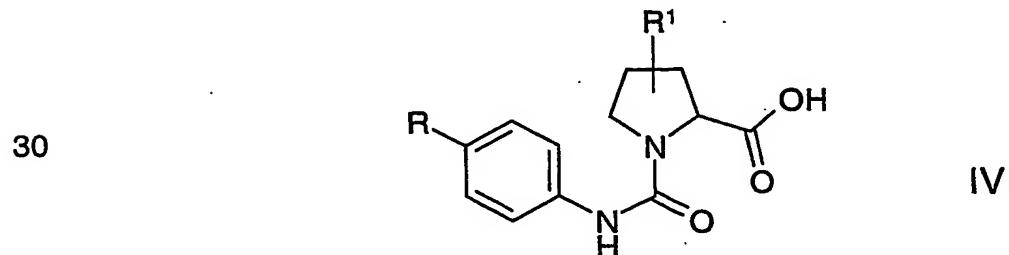
35 zu einer Verbindung der Formel Ia umsetzt, und

5 c) diese gegebenenfalls in ihre pharmazeutisch verwendbaren Derivate und/oder Solvate überführt,
indem man eine Base oder Säure der Formel Ia in eines ihrer Salze
umwandelt.

10 17. Verfahren nach einem oder mehreren der Ansprüche 1-16, zur Herstellung von Verbindungen ausgewählt aus der Gruppe
 (2R,4R)-4-Hydroxy-pyrrolidin-1,2-dicarbonsäure-1-[(4-chlor-phenyl)-amid]-2-{{[4-(3-oxo-morpholin-4-yl)-phenyl]-amid},
 (2R)-Pyrrolidin-1,2-dicarbonsäure-1-[(4-chlor-phenyl)-amid]-2-{{[4-(3-oxo-morpholin-4-yl)-phenyl]-amid},
 (2R)-Pyrrolidin-1,2-dicarbonsäure-1-[(4-chlor-phenyl)-amid]-2-{{[3-methyl-4-(3-oxo-morpholin-4-yl)-phenyl]-amid},
 (2R,4R)-4-Hydroxy-pyrrolidin-1,2-dicarbonsäure-1-[(4-chlor-phenyl)-amid]-2-{{[3-methyl-4-(3-oxo-morpholin-4-yl)-phenyl]-amid},
 (2S,4R)-4-Hydroxy-pyrrolidin-1,2-dicarbonsäure-1-[(4-chlor-phenyl)-amid]-2-{{[4-(3-oxo-morpholin-4-yl)-phenyl]-amid},
 (2R)-Pyrrolidin-1,2-dicarbonsäure-1-[(4-chlor-phenyl)-amid]-2-{{[2-fluor-4-(3-oxo-morpholin-4-yl)-phenyl]-amid},
 (2R,4S)-4-Hydroxy-pyrrolidin-1,2-dicarbonsäure-1-[(4-chlor-phenyl)-amid]-2-{{[4-(3-oxo-morpholin-4-yl)-phenyl]-amid},
 (2R)-Pyrrolidin-1,2-dicarbonsäure-1-[(4-chlor-phenyl)-amid]-2-{{[3-fluor-4-(3-oxo-morpholin-4-yl)-phenyl]-amid},
 (2R)-Pyrrolidin-1,2-dicarbonsäure-1-[(4-chlor-phenyl)-amid]-2-{{[3-trifluormethyl-4-(3-oxo-morpholin-4-yl)-phenyl]-amid},
 (2R,4R)-4-Hydroxy-pyrrolidin-1,2-dicarbonsäure-1-[(4-chlor-phenyl)-amid]-2-{{[2-fluor-4-(3-oxo-morpholin-4-yl)-phenyl]-amid},
 (2R,4S)-4-Azido-pyrrolidin-1,2-dicarbonsäure-1-[(4-chlor-phenyl)-amid]-2-{{[4-(3-oxo-morpholin-4-yl)-phenyl]-amid},
 (2R,4S)-4-Amino-pyrrolidin-1,2-dicarbonsäure-1-[(4-chlor-phenyl)-amid]-2-{{[4-(3-oxo-morpholin-4-yl)-phenyl]-amid},

(2R,4R)-4-Methoxy-pyrrolidin-1,2-dicarbonsäure-1-[(4-chlor-phenyl)-amid]-2-{[4-(3-oxo-morpholin-4-yl)-phenyl]-amid},
 (2R,4R)-4-Acetoxy-pyrrolidin-1,2-dicarbonsäure-1-[(4-chlor-phenyl)-amid]-2-{[4-(3-oxo-morpholin-4-yl)-phenyl]-amid},
 5 (2R)-4-Oxo-pyrrolidin-1,2-dicarbonsäure-1-[(4-chlor-phenyl)-amid]-2-{[4-(3-oxo-morpholin-4-yl)-phenyl]-amid},
 (2S)-Pyrrolidin-1,2-dicarbonsäure-1-[(4-chlor-phenyl)-amid]-2-{[3-methyl-4-(3-oxo-morpholin-4-yl)-phenyl]-amid},
 10 (2R,4R)-4-Hydroxy-pyrrolidin-1,2-dicarbonsäure-1-[(4-chlor-phenyl)-amid]-2-{[3-fluor-4-(3-oxo-morpholin-4-yl)-phenyl]-amid},
 (2S,4S)-4-Hydroxy-pyrrolidin-1,2-dicarbonsäure-1-[(4-chlor-phenyl)-amid]-2-{[4-(3-oxo-morpholin-4-yl)-phenyl]-amid},
 15 (2R,4R)-4-Allyloxy-pyrrolidin-1,2-dicarbonsäure-1-[(4-chlor-phenyl)-amid]-2-{[4-(3-oxo-morpholin-4-yl)-phenyl]-amid},
 (2R,4R)-4-(Prop-2-in-yloxy)-pyrrolidin-1,2-dicarbonsäure-1-[(4-chlor-phenyl)-amid]-2-{[4-(3-oxo-morpholin-4-yl)-phenyl]-amid},
 20 sowie ihrer pharmazeutisch verwendbaren Derivate, Solvate und Stereoisomeren, einschließlich deren Mischungen in allen Verhältnissen.

25 18. Verbindungen der Formel IV



worin

35 R Hal oder C≡CH,

R¹ H, =O, Hal, A, OH, OA, A-COO-, A-CONH-, A-CONA-, N₃, NH₂, NO₂, CN, COOH, COOA, CONHA, CONH₂, CON(A)₂, O-Allyl, O-Propargyl, O-Benzyl, =N-OH oder =N-OA,

5 A unverzweigtes, verzweigtes oder cylisches Alkyl mit 1-10 C-Atomen, worin auch 1-7 H-Atome durch F ersetzt sein können,

Hal F, Cl, Br oder I,

bedeuten,

10 sowie ihre pharmazeutisch verwendbaren Derivate, Solvate und Stereoisomere, einschließlich deren Mischungen in allen Verhältnissen.

15 19. Verbindungen nach Anspruch 18,
worin

R F oder Cl,

R¹ H, =O, OH, OA, A-COO-, N₃, NH₂, O-Allyl oder
O-Propargyl

20 bedeuten,
sowie ihre pharmazeutisch verwendbaren Derivate, Solvate und Stereoisomere, einschließlich deren Mischungen in allen Verhältnissen.

25 20. Verbindungen nach Anspruch 18 oder 19,
worin

R F oder Cl,

30 R¹ H oder OH
bedeuten,

sowie ihre pharmazeutisch verwendbaren Derivate, Solvate und Stereoisomere, einschließlich deren Mischungen in allen Verhältnissen.

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International Application No

PCT/EP2004/002405

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER
 IPC 7 C07D413/12 C07D207/16 C07C275/26

According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

B. FIELDS SEARCHEDMinimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)
 IPC 7 C07D C07C

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practical, search terms used)

EPO-Internal, WPI Data, BEILSTEIN Data, CHEM ABS Data, PAJ

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category °	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	US 4 217 130 A (KYOWA HAKKO KOGYO CO LTD (JP)) 12 August 1980 (1980-08-12) Verbindung 5 Prozess 'B!', Spalte 14 example G Verbindung 12	1-17
X	----- -/-	18-20

Further documents are listed in the continuation of box C.

Patent family members are listed in annex.

* Special categories of cited documents :

- *A* document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance
- *E* earlier document but published on or after the International filing date
- *L* document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)
- *O* document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means
- *P* document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed

- *T* later document published after the International filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention
- *X* document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone
- *Y* document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art.
- *&* document member of the same patent family

Date of the actual completion of the International search

1 July 2004

Date of mailing of the International search report

26/07/2004

Name and mailing address of the ISA

European Patent Office, P.B. 5818 Patentlaan 2
 NL - 2280 HV Rijswijk
 Tel. (+31-70) 340-2040, Tx. 31 651 epo nl,
 Fax: (+31-70) 340-3016

Authorized officer

Cortés, J

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International Application No
PCT/EP2004/002405

C.(Continuation) DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	<p>DATABASE CAPLUS 'Online!' CHEMICAL ABSTRACTS SERVICE, COLUMBUS, OHIO, US; 1989, OGURA, HARUO ET AL: "A process for preparing succinimidyl carbamate or oxamate-containing chromatography carriers and their use for enzyme mobilization and preparation of chromatographic chiral stationary phases" XP002283918 retrieved from STN Database accession no. 1989:595406 abstract & JP 63 232846 A2 (JAPAN) 28 September 1988 (1988-09-28)</p> <p>-----</p>	18-20

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

International Application No

PCT/EP2004/002405

Patent document cited in search report	Publication date	Patent family member(s)		Publication date
US 4217130	A 12-08-1980	JP	1190258 C	13-02-1984
		JP	54066265 A	28-05-1979
		JP	58022111 B	06-05-1983
		AU	525657 B2	18-11-1982
		AU	4115778 A	08-05-1980
		BR	7807157 A	08-05-1979
		IL	55794 A	30-07-1982
		ZA	7805997 A	31-10-1979
JP 63232846	A2 28-09-1988	JP	63232846 A	28-09-1988

INTERNATIONALE RECHERCHENBERICHT

Internationales Aktenzeichen

PCT/EP2004/002405

A. KLASIFIZIERUNG DES ANMELDUNGSGEGENSTANDES
IPK 7 C07D413/12 C07D207/16 C07C275/26

Nach der Internationalen Patentklassifikation (IPK) oder nach der nationalen Klassifikation und der IPK

B. RECHERCHIERTE GEBIETE

Recherchierte Mindestprässtoff (Klassifikationssystem und Klassifikationssymbole)

IPK 7 C07D C07C

Recherchierte aber nicht zum Mindestprässtoff gehörende Veröffentlichungen, soweit diese unter die recherchierten Gebiete fallen

Während der Internationalen Recherche konsultierte elektronische Datenbank (Name der Datenbank und evtl. verwendete Suchbegriffe)

EPO-Internal, WPI Data, BEILSTEIN Data, CHEM ABS Data, PAJ

C. ALS WESENTLICH ANGESEHENE UNTERLAGEN

Kategorie*	Bezeichnung der Veröffentlichung, soweit erforderlich unter Angabe der in Betracht kommenden Teile	Betr. Anspruch Nr.
X	US 4 217 130 A (KYOWA HAKKO KOGYO CO LTD (JP)) 12. August 1980 (1980-08-12) Verbindung 5 Prozess 'B!', Spalte 14 Beispiel G Verbindung 12	1-17
X	----- -/-	18-20

Weitere Veröffentlichungen sind der Fortsetzung von Feld C zu entnehmen

Siehe Anhang Patentfamilie

- * Besondere Kategorien von angegebenen Veröffentlichungen :
- *'A* Veröffentlichung, die den allgemeinen Stand der Technik definiert, aber nicht als besonders bedeutsam anzusehen ist
- *'E* älteres Dokument, das jedoch erst am oder nach dem Internationalen Anmeldedatum veröffentlicht worden ist
- *'L* Veröffentlichung, die geeignet ist, einen Prioritätsanspruch zweifelhaft erscheinen zu lassen, oder durch die das Veröffentlichungsdatum einer anderen im Recherchenbericht genannten Veröffentlichung belegt werden soll oder die aus einem anderen besonderen Grund angegeben ist (wie ausgeführt)
- *'O* Veröffentlichung, die sich auf eine mündliche Offenbarung, eine Benutzung, eine Ausstellung oder andere Maßnahmen bezieht
- *'P* Veröffentlichung, die vor dem Internationalen Anmeldedatum, aber nach dem beanspruchten Prioritätsdatum veröffentlicht worden ist

- *'T* Spätere Veröffentlichung, die nach dem Internationalen Anmeldedatum oder dem Prioritätsdatum veröffentlicht worden ist und mit der Anmeldung nicht kollidiert, sondern nur zum Verständnis des der Erfindung zugrundeliegenden Prinzips oder der ihr zugrundeliegenden Theorie angegeben ist
- *'X* Veröffentlichung von besonderer Bedeutung; die beanspruchte Erfindung kann allein aufgrund dieser Veröffentlichung nicht als neu oder auf erfinderischer Tätigkeit beruhend betrachtet werden
- *'Y* Veröffentlichung von besonderer Bedeutung; die beanspruchte Erfindung kann nicht als auf erfinderischer Tätigkeit beruhend betrachtet werden, wenn die Veröffentlichung mit einer oder mehreren anderen Veröffentlichungen dieser Kategorie in Verbindung gebracht wird und diese Verbindung für einen Fachmann naheliegend ist
- *&* Veröffentlichung, die Mitglied derselben Patentfamilie ist

Datum des Abschlusses der internationalen Recherche

Absendedatum des Internationalen Recherchenberichts

1. Juli 2004

26/07/2004

Name und Postanschrift der Internationalen Recherchenbehörde
Europäisches Patentamt, P.B. 5818 Patentlaan 2
NL - 2280 HV Rijswijk
Tel. (+31-70) 340-2040, Tx. 31 651 epo nl,
Fax (+31-70) 340-3016

Bevollmächtigter Bediensteter

Cortés, J

INTERNATIONALER FORSCHERCHENBERICHT

Internationales Aktenzeichen

PCT/EP2004/002405

C.(Fortsetzung) ALS WESENTLICH ANGESEHENE UNTERLAGEN

Kategorie*	Bezeichnung der Veröffentlichung, soweit erforderlich unter Angabe der in Betracht kommenden Teile	Betr. Anspruch Nr.
X	<p>DATABASE CAPLUS 'Online!'</p> <p>CHEMICAL ABSTRACTS SERVICE, COLUMBUS, OHIO, US; 1989,</p> <p>OGURA, HARUO ET AL: "A process for preparing succinimidyl carbamate or oxamate-containing chromatography carriers and their use for enzyme mobilization and preparation of chromatographic chiral stationary phases"</p> <p>XP002283918</p> <p>gefunden im STN</p> <p>Database accession no. 1989:595406</p> <p>Zusammenfassung</p> <p>& JP 63 232846 A2 (JAPAN)</p> <p>28. September 1988 (1988-09-28)</p> <p>-----</p>	18-20

INTERNATIONALER RECHERCHENBERICHT

Angaben zu Veröffentlichungen, die zur selben Patentfamilie gehören

Internationales Aktenzeichen

PCT/EP2004/002405

Im Recherchenbericht angeführtes Patentdokument	Datum der Veröffentlichung		Mitglied(er) der Patentfamilie		Datum der Veröffentlichung
US 4217130	A	12-08-1980	JP	1190258 C	13-02-1984
			JP	54066265 A	28-05-1979
			JP	58022111 B	06-05-1983
			AU	525657 B2	18-11-1982
			AU	4115778 A	08-05-1980
			BR	7807157 A	08-05-1979
			IL	55794 A	30-07-1982
			ZA	7805997 A	31-10-1979
JP 63232846	A2	28-09-1988	JP	63232846 A	28-09-1988